

Stable multiple X/O/Y-emulsion

Patent Number: US6171600
Publication date: 2001-01-09
Inventor(s): DAHMS GERD H [DE]
Applicant(s): IFAC GMBH [US]
Requested Patent: DE4341113
Application Number: US19970652531 19970523
Priority Number(s): DE19934341113 19931202; WO1994EP03955 19941129
IPC Classification: A61K9/113; B01J13/00; C11D3/386
EC Classification: A61K9/113, B01F17/00, C11D3/43, C11D17/00B4
Equivalents: AU1241495, EP0731685 (WO9515143), A3, B1, WO9515143

Abstract

The stable multiple emulsion of the X/O/Y type contains at least one X/O phase in which X is an oil-immiscible component and O an oil phase. The X/O phase can contain an active substance, possibly in solid form, for example for medical, cosmetic or technical applications. The Y phase can be an aqueous phase, an aqueous liquid, preferably liquid-crystalline, gel or a W/O/W emulsion and serves as carrier for the at least one X/O phase. The X/O phase is produced using an emulsifier that has an HLB value equal to or less than 6 and/or is a W/O emulsifier. The preparation of the X/O phase itself and its diffusion in the Y phase are done with standard stirring tools. The drops of the X/O phase have long-term stability and, even when greatly diluted, do not interact with the Y phase or the drops of other X/O phases dispersed therein.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 43 41 113 A 1**

(51) Int. Cl. 6:
B 01 F 17/00

C 09 K 19/06
A 01 N 25/04
C 11 D 17/00
A 61 K 9/107
// B01F 17/34,17/52,
17/56,17/14,C12N
9/96,9/48,9/18,9/26,
C11D 3/386

DE 43 41 113 A 1

(21) Aktenzeichen: P 43 41 113.4
(22) Anmeldetag: 2. 12. 93
(43) Offenlegungstag: 8. 6. 95

(71) Anmelder:
IFAC GmbH, 47166 Duisburg, DE

(72) Erfinder:
Dahms, Gerd H., 47166 Duisburg, DE

(74) Vertreter:
Weisse, J., Dipl.-Phys.; Wolgast, R., Dipl.-Chem. Dr.,
Pat.-Anwälte, 42555 Velbert

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Stabile multiple X/O/Y-Emulsion

(57) Die stabile multiple Emulsion vom Typ der X/O/Y-Emulsion enthält mindestens eine X/O-Phase, in der X eine mit Öl nicht mischbare Komponente und O eine Ölphase bezeichnet. In der X/O-Phase kann ein Wirkstoff, der auch als Feststoff vorliegen kann, für beispielsweise medizinische, kosmetische oder technische Anwendungen enthalten sein. Die Y-Phase kann eine wässrige Flüssigkeit, ein wässriges, vorzugsweise flüssig-kristallines Gel oder eine W/O/W-Emulsion sein und dient als Träger für die mindestens eine X/O-Phase. Die X/O-Phase ist unter Verwendung eines Emulgators hergestellt, der einen HLB-Wert ≤ 6 hat und/oder ein W/O-Emulgator ist. Die Herstellung der X/O-Phase selbst und ihre Verteilung in der Y-Phase erfolgt mit üblichen Rührwerkzeugen. Die Tropfen der X/O-Phase sind langzeitstabil und stehen auch bei hoher Verdünnung nicht in Austausch oder Wechselwirkung mit der Y-Phase oder den Tropfen anderer darin dispergierter X/O-Phasen.

DE 43 41 113 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine stabile multiple Emulsion vom X/O/Y-Typ.

Stabile multiple Emulsionen vom W/O/W-Typ sind beispielsweise aus der DE-OS 41 31 678 bekannt und werden in mehreren Literaturveröffentlichungen beschrieben, z. B. M. Frenkel et al., "Multiple Emulsions", J. Colloid Interface Sci. Bd. 94, 174–178, 1982; A.T. Florence et al., "The formulation and Stability of Multiple Emulsions", Int. J. of Pharmaceutics Bd. 11, 277–308, 1982; S. Magdassi et al., "Correlation between Nature of Emulsifier and Multiple Emulsion Stability", Drug Development and Industrial Pharmacy Bd. 11, 791–798, 1985.

Allgemein besteht danach eine multiple Emulsion aus einer W/O-Phase, d. h. einer Wasser-in-Öl-Phase aus in einer hydrophoben Flüssigkeit dispergierten Tropfen einer hydrophilen Flüssigkeit, und einer wäßrigen Phase, in der diese Tropfen verteilt sind. Die interne Komponente der W/O-Phase kann beispielsweise aus einer wäßrigen Lösung gebildet sein. Die hydrophobe externe Komponente ist gewöhnlich aus Siliconöl, Paraffinöl, Triglycerid, Fettalkohol, Esteröl oder dergleichen, sowie deren Mischung ausgewählt.

Eine solche multiple Emulsion kann nur unter Zuhilfenahme von Emulgatoren hergestellt werden. Nach einem allgemein anerkannten Auswahlsystem, vgl. Encyclopedia of Emulsion Technology, Ed. P. Becker, Marcel Dekker, New York, 1988, werden die Emulgatoren gemäß einem HLB-Wert nach dem Verhältnis ihrer hydrophilen und hydrophoben Anteile unterschieden; der HLB-Wert ergibt sich aus den durch 5 geteilten, prozentualen hydrophilen Anteilen am Gesamtgewicht des Emulgators. Man unterscheidet dabei Emulgatoren zur Bildung von W/O-Emulsionen mit einem HLB-Wert im Bereich von 3 bis 6, Emulgatoren als Netzmittel mit einem HLB-Wert im Bereich von 7 bis 9 und Emulgatoren zur Bildung von O/W-Emulsionen mit einem HLB-Wert im Bereich von 8 bis 18.

Bei W/O/W-Emulsionen der eingangs genannten Art soll die wäßrige Phase als Träger für den Transport der Tropfen der W/O-Phase an den Ort ihrer Wirkung dienen, ohne daß der in den Tropfen enthaltene Stoff sich mit dem Wasser mischen oder damit in Berührung kommen kann. Wichtige Kriterien dafür sind

1. Stabilität der W/O-Phase gegen Temperatureinflüsse;
2. Stabilität der W/O-Phase gegen Koaleszenz;
3. Unempfindlichkeit gegen die bei der Herstellung der Emulsion auftretenden Scherkräfte; und
4. Unabhängigkeit der Stabilität vom Volumenverhältnis zwischen der W/O-Phase und der wäßrigen Phase.

Die bisher bekannten multiplen Emulsionen genügen diesen Anforderungen nur unvollkommen; Verbesserungen konnten bisher dadurch erzielt werden, daß verhältnismäßig komplizierte Verfahrensschritte bei der Herstellung der Emulsion durchlaufen werden mußten, um die gewünschten Stabilitätsanforderungen zu erfüllen, oder daß besonders ausgesuchte und zusammengesetzte Emulgatoren eingesetzt werden mußten, um die gewünschte Stabilität zu erzielen. Nach der eingangs erwähnten DE-OS 41 31 678 ist ein Gemisch von Emulgatoren erforderlich, deren einer ein W/O-Emulgator mit einem HLB-Wert im Bereich von weit unter 3 bis nahe 5 und deren anderer ein O/W-Emulgator mit einem HLB-Wert im Bereich von 10 und weit darüber ist.

Bei den bisher bekannten W/O/W-Emulsionen sind immer nur rein wäßrige Phasen und Ölphasen verwendet worden. Der Einsatz von nichtwäßrigen Phasen ist dabei nicht in Betracht gezogen worden.

Dementsprechend besteht die Aufgabe der Erfindung darin, eine einfach zusammengesetzte multiple Emulsion anzugeben, die auf einfache Weise hergestellt werden kann und hinsichtlich der vorgenannten Stabilitätskriterien und in ihrer Anwendbarkeit gegenüber den bekannten Emulsionen vom W/O/W-Typ signifikant verbessert ist.

Insbesondere soll die erfindungsgemäße stabile multiple Emulsion die Aufnahme von Feststoffen ermöglichen.

Zur Lösung dieser Aufgaben sieht die Erfindung eine stabile multiple Emulsion vom X/O/Y-Typ vor, bei der X eine mit Öl nicht mischbare Komponente ist und O eine Ölphase und Y eine wäßrige Phase sind, enthaltend mindestens einen Emulgator, der aus der Gruppe von Emulgatoren mit einem HLB-Wert ≤ 6 ausgewählt ist und/oder ein W/O-Emulgator ist.

Vorteilhafterweise ist der Emulgator aus der Gruppe Glycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Polyglycerinester, Fettalkohole, Propylenglycolester, Alkylglucosidester, Zuckerester, Lecithin, Siliconcopolymeren und deren Mischungen oder Derivaten ausgewählt.

Die mit Hilfe mindestens eines dieser Emulgatoren hergestellten Emulsionen werden durch einen einfachen Mischvorgang unter Rühren erhalten, wobei die Stabilität dieser multiplen Emulsionen weder durch die eingebrachte Rührwerksenergie, noch durch die Art des Rührwerkzeugs beeinflußt wird. Tatsächlich kann zur Herstellung der erfindungsgemäßen multiplen Emulsion jedes handelsübliche Rührwerk eingesetzt werden.

Die so hergestellten multiplen Emulsionen nach der Erfindung besitzen hohe Langzeitstabilität und erfüllen die üblichen Stabilitätsanforderungen im Temperaturbereich von -5°C bis $+45^{\circ}\text{C}$. Auch im stark mit Wasser verdünntem Zustand (1 : 100) sind die multiplen Emulsionen nach der Erfindung stabil: Selbst nach Aggregation und Aufräumen kommt es zu keiner Koaleszenz, denn das aufgerahmte Material kann durch einfaches Schütteln vollständig redispersiert werden, und die so wieder hergestellte Emulsion ist dann wieder genauso stabil wie die ursprünglich hergestellte Emulsion.

Die erfindungsgemäßen stabilen multiplen Emulsionen zeichnen sich insbesondere dadurch aus, daß die darin enthaltenen Tropfen eine Größenverteilung zwischen 1 μm und 10 μm und damit eine relativ geringe und kleinere Tropfengröße haben als die bekannten multiplen Emulsionen, was für viele Anwendungen von erheblichem Vorteil ist.

Insbesondere ist es aber möglich, nach der Erfindung mehrere X/O-Phasen getrennt nebeneinander in der wäßrigen Phase zu dispergieren, wobei ebenfalls Langzeitstabilität im vorgenannten Sinne gegeben ist und die Tropfen der verschiedenen X/O-Phasen vollständig voneinander getrennt bleiben und weder eine gegenseitige

Durchmischung, noch ein Austausch oder dergleichen mit der äußeren wäßrigen Phase eintritt. Das ist von besonderer Bedeutung in allen Fällen, in denen die X/O-Phasen unterschiedliche Wirkstoffe enthalten, die z. B. in der Medizin oder in der Kosmetik getrennt, aber in einem gemeinsamen Träger zur Anwendung gebracht werden sollen.

Vorzugweise bildet dafür die Y- oder wäßrige Phase eine wäßrige Flüssigkeit, ein wäßriges Gel oder eine multiple W/O/W-Emulsion. Besonders im letzteren Fall wird dadurch der Vorteil erzielt, daß die W/O/W-Emulsion mit einer oder mehreren X/O-Emulsionen ohne Stabilitätsverlust in nahezu jedem beliebigen Volumenverhältnis gemischt werden kann, was bei Verwendung von reinem Wasser nicht oder nur in begrenztem Umfang erreicht werden kann.

Zur näheren Erläuterung der Erfindung werden nachstehend lediglich beispielhaft einige erfundungsgemäße stabile multiple Emulsionen beschrieben. Darin beziehen sich alle Prozentangaben auf Gewichtsprozente des jeweiligen Bestandteils, bezogen auf das Gesamtgewicht der multiplen Emulsion = 100. Die angegebenen Trivialnamen sind dem CTFA-Verzeichnis entnommen.

Beispiel 1

5

10

15

Es werden unter Verwendung üblicher Gefäße und Rührwerke eine Ölphase und eine Wasserphase hergestellt und auf eine Mischtemperatur im Bereich von 20°C bis 90°C, vorzugsweise 60°C bis 80°C, aufgeheizt. Anschließend werden die aufgeheizte Ölphase und die aufgeheizte Wasserphase unter Rühren mit einem üblichen Rührwerk zusammengegeben; nach der Zusammengabe wird eine weitere Minute gerührt. Anschließend wird die so erhaltene Emulsion auf Raumtemperatur abgekühlt oder abkühlen gelassen.

20

25

30

Die Ölphase enthält

Sorbitanmonostearat	6,30%
Laurylmethicon-Copolyol	2,70%
Paraffinöl	10,00%

Die Wasserphase enthält

Demineralisiertes Wasser	80,80%
Phenonip	0,20%

In den nachfolgenden Beispielen wird diese Emulsion als Primäremulsion bezeichnet; sie stellt eine multiple W/O/W-Emulsion dar und dient zur Herstellung von Emulsionen mit unterschiedlichen X/O-Phasen.

Beispiel 2

35

Die multiple Emulsion wurde wie in Beispiel 1 hergestellt; lediglich die Zusammensetzung war unterschiedlich.

Die Öl-Phase enthält

Sorbitanmonostearat	4,50%
Laurylmethicon-Copolyol	4,50%
Paraffinöl	10,00%
Cyclomethicon	10,00%

Die Wasserphase enthält

Demineralisiertes Wasser	70,80%
Phenonip	0,20%

Beispiel 3

40

45

50

Dieses Beispiel sollte dazu dienen, die Nichtmischbarkeit verschiedener X/O-Phasen durch mikroskopischen Beobachtung aufzuzeigen, wobei nachfolgend die entsprechenden Mikroskopaufnahmen wiedergegeben sind. Gleichzeitig belegt dieses Beispiel auch, daß in einer Phase der Emulsion auch fein verteilte Feststoffe wie Titandioxid verteilt sein können, die beispielsweise in kosmetischen Zubereitungen als Lichtschutzfilter dienen.

Eine Sekundäremulsion Nr. 1 bestand aus einer Ölphase und einer Wasserphase.

55

Die Ölphase enthält

Laurylmethicon-Copolyol	1,5%
Paraffinöl	16,0%
TIOVEIL MOTG (Titandioxid in Mineralöl/Triglycerid dispergiert)	10,0%
die Wasserphase enthält	

Wasser	71,5%
Natriumchlorid	1,0%

60

65

diese Sekundäremulsion bildet eine W/O-Emulsion.

Eine Sekundäremulsion Nr. 2 enthielt eine Ölphase und eine X-Komponente, nämlich

5	Cyclomethicon + Dimethicon-Copoloyl	15%
	Cyclomethicon (Ölphase) und Propylenglycol (X-Komponente)	30%
		55%

und bildet somit eine X/O-Emulsion.

Die gewünschte X/O/W-Emulsion wird dann dadurch erhalten, daß die Primäremulsion von Beispiel 1 auf eine Temperatur im Bereich von 20°C bis 90°C, vorzugsweise 50°C bis 60°C, erwärmt wird; anschließend werden 10 unter Rühren die Sekundäremulsionen Nr. 1 und Nr. 2 nacheinander zugegeben, und die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt.

In entsprechender Weise werden die Primäremulsion von Beispiel 1 und die Sekundäremulsion Nr. 1 zusammengegeben. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Proben mikroskopiert; auf den in den nachfolgenden Abbildungen wiedergegebenen Mikroskopaufnahmen sind die nebeneinander getrennt vorliegenden 15 Tropfen der Primäremulsion und der Sekundäremulsion deutlich zu erkennen. Diese Struktur bleibt auch nach längerer Lagerzeit erhalten; auch nach Aggregation und Aufrahmen und anschließendem Redispergieren ist keine Änderung erkennbar.

Die nachfolgende Abb. 1 zeigt die X/O/Y-Emulsion in Phasenkontrast bei 600facher Vergrößerung. Man erkennt darin einen großen Tropfen der Ölphase der Sekundäremulsion Nr. 1, der von einer Wasserphase 20 umgeben ist, die aus der Wasserphase der Primäremulsion besteht. Innerhalb des großen Tropfens erkennt man die unstrukturierten Tröpfchen der Wasserphase der Sekundäremulsion Nr. 1. Diese unstrukturierten Tröpfchen befinden sich in der titandioxidhaltigen Ölphase der Sekundäremulsion Nr. 1. Außerhalb des großen Öltropfens 25 befinden sich kleine Öltropfen, welche von der Ölphase der W/O/W-Primäremulsion gebildet sind; darin sind kleine Wassertropfen in Form dunkler Punkte erkennbar verteilt. Die beiden Arten von Öltropfen liegen deutlich getrennt nebeneinander vor, und man sieht, daß die beiden Ölphasen sich nicht miteinander mischen.

Abb. 2 zeigt die gleiche Mikroskopaufnahme in polarisiertem Licht. Unter diesen Bedingungen erscheinen die unstrukturierten Tropfen der Wasserphase der Primäremulsion dunkel, während die Titandioxidteilchen im Öltropfen der Sekundäremulsion Nr. 1 deutlich aufscheinen. Die außerhalb des großen Öltropfens befindlichen kleinen Öltropfen erscheinen wenig strukturiert und sind frei von den Titandioxideilchen; sie geben sich dadurch als Öltropfen der Primäremulsion zu erkennen, in denen Wassertropfen undeutlich sichtbar sind.

Gleiche Ergebnisse werden erhalten, wenn der Emulgator Laurylmethicon-Copoloyl in der Sekundäremulsion Nr. 1 und/oder der Emulgator Dimethicon-Copoloyl durch in der Sekundäremulsion Nr. 2 durch irgendeinen anderen Emulgator aus der Gruppe der vorstehend auf Seite 6 genannten Emulgatoren ersetzt wird.

35 Beispiel 4

Dieses Beispiel soll zeigen, daß die multiplen Emulsionen nicht nur in flüssiger Form, sondern auch als Gel vorliegen können.

Dazu wird zunächst ein flüssig-kristallines Gel aus einer gelbildenden Emulgatorphase und einer Wasserphase 40 hergestellt. Die Emulgatorphase und die Wasserphase werden getrennt auf 80°C erwärmt. Anschließend wird die Emulgatorphase unter Rühren in die Wasserphase gegeben und die Mischung unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt.

Die Gelphase enthielt

45	Methylglucosiddistearat	10,0%
	Wasser	89,8%
	, Phenonip	0,2%

50 Das so erhaltene flüssig-kristalline Gel wird auf eine Temperatur im Bereich von 20°C bis 90°C, vorzugsweise im Bereich von 50°C bis 60°C, erwärmt und nacheinander mit den Sekundäremulsionen Nr. 1 und Nr. 2 von Beispiel 3 unter Rühren vermischt. Die Bestandteile wurden in den folgenden Mengen in Gewichtsprozent verwendet, jeweils bezogen auf das Gewicht des Gesamtproduktes = 100:

55	Flüssig-kristallines Gel	70%
	Sekundäremulsion Nr. 1	20%
	Sekundäremulsion Nr. 2	10%

60 Beispiel 5

Die nach Beispiel 4 erhaltene flüssig-kristalline Phase wird auf eine Temperatur im Bereich von 20°C bis 90°C, vorzugsweise 40°C bis 60°C, erwärmt; anschließend wird die erwärmte flüssig-kristalline Phase nacheinander unter Rühren mit den Sekundäremulsionen Nr. 1 und Nr. 2 von Beispiel 3 und der Primäremulsion von Beispiel 1 versetzt, und zwar in den nachstehend angegebenen Mengen in Gewichtsprozent, jeweils bezogen auf das Gewicht des Gesamtproduktes = 100:

Flüssig-kristalline Phase	80%
Sekundäremulsion Nr. 1	10%
Sekundäremulsion Nr. 2	5%
Primäremulsion	5%

5

Die vorgenannten stabilen multiplen Emulsionen sind wegen ihrer Stabilität und wegen der Beständigkeit der darin vorhandenen Tropfen in besonderem Maße als Träger für viele Arten von Wirkstoffen geeignet, wobei gemäß den Beispielen der Träger sowohl eine wäßrige Flüssigkeit, ein flüssig-kristallines Gel oder eine Primäremulsion vom W/O/W-Typ sein kann. Als einfacher Anwendungsfall sei im folgenden erwähnt, daß es wünschenswert ist, wenn Waschmittel für eine Waschmaschine in flüssiger Form vorliegen, weil flüssige Waschmittel leichter als feste Waschmittel dosiert werden können. Weiterhin ist es wünschenswert, dem Waschmittel Enzyme wie Proteasen, Lipasen und Amylasen zuzusetzen. Üblicherweise sind diese Enzyme aber in wäßriger Lösung nicht langzeitbeständig. Hier bietet eine Emulsion nach Beispiel 3 eine geeignete Lösung für das Problem, ein flüssiges, enzymhaltiges Waschmittel zur Verfügung zu stellen:

10

Die X/O-Phase ist in diesem Fall entsprechend der Sekundäremulsion Nr. 2 zusammengesetzt, wobei das Enzym in der Polyolphase gelöst ist, in der das Enzym langzeitbeständig ist. Wird die so gebildete X/O-Phase zusammen mit Detergentien in Wasser dispergiert, so erhält man ein flüssiges Waschmittel, in dem das Enzym dadurch von der wäßrigen Phase getrennt ist, daß das Innere der Tropfen, also die Polyollösung des Enzyms, durch den Emulgator vor Kontakt und Austausch mit der wäßrigen Phase geschützt ist. Das Enzym kann nur durch Zerstörung der Emulsion freigesetzt werden. Nach Wahl des Emulgators kann dies unmittelbar zu Beginn des Waschvorgangs entweder dadurch erreicht werden, daß die Emulsion durch die dabei herrschende Temperatur oder durch die gemeinsame Einwirkung der Temperatur und der beim Waschvorgang auftretenden Scherkräfte gebrochen wird.

15

Die Herstellung von Emulsionen mit verschiedenen X/O-Phasen ermöglicht auch, miteinander unverträgliche Wirkstoffe gemeinsam in einem einzigen Träger unterzubringen. Beispielsweise in der Kosmetik ist es oft erwünscht, miteinander unverträgliche Wirkstoffe wie Collagenpräparate und Harnstoff zur Anwendung auf die Haut aufzubringen. Das ist unter normalen Umständen bei Verwendung eines wäßrigen Trägergels nicht möglich. Unter diesen Umständen würde nämlich das Collagenpräparat in wäßriger Phase durch Harnstoff denaturiert und dadurch seine Wirkung verlieren, vgl. H. Lindner "Kollagen in der Kosmetik", Parfümerie und Kosmetik Bd. 65, 340–343; 1984. Werden die beiden Wirkstoffe jedoch getrennt voneinander auf die Haut aufgetragen, so kommt es nicht zu dieser Denaturierung. Dies kann durch die Verwendung einer Emulsion entsprechend Beispiel 4 erreicht werden:

20

Beide Wirkstoffe sind unter diesen Bedingungen in einem gemeinsamen Trägergel verteilt, wobei wiederum der Emulgator verhindert, daß die Inhaltsstoffe der beiden X/O-Phasen in Kontakt oder Wechselwirkung miteinander oder mit dem Trägergel kommen. So wird entsprechend Beispiel 4 ein Trägergel auf flüssig-kristalliner Basis hergestellt; entsprechend dem Beispiel 3 wird eine Sekundäremulsion Nr. 1 erhalten, indem in der Wasserphase Harnstoff anstelle von Natriumchlorid gelöst wird und in der Ölphase die Titandioxiddispersion entfällt; entsprechend der Sekundäremulsion Nr. 2 nach Beispiel 3 wird das Collagenpräparat in der Polyolphase gelöst und diese in der betreffenden Ölphase dispergiert. Das nach Beispiel 4 hergestellte Trägergel enthält dann die beiden Wirkstoffe in den voneinander getrennten, nicht im gegenseitigen Austausch oder im Austausch mit dem wäßrigen Trägergel stehenden Öltropfen der verschiedenen X/O-Phasen, so daß das Gesamtpräparat langzeitbeständig ist. Beim Auftragen auf die Haut wird zwar die Emulsion gebrochen, jedoch werden die beiden Wirkstoffe von der Haut in unterschiedlicher Weise so schnell resorbiert, daß es trotz der gemeinsamen Auftragung nicht zur Denaturierung des Collagenpräparates kommt.

25

In entsprechender Weise können auch an unterschiedlichen Orten wirksame Arzneimittel in verschiedenen X/O-Phasen verteilt werden, die dann wie in Beispiel 3 in einem gemeinsamen Träger verteilt werden. Auf diese Weise wird es beispielsweise möglich, in einen gemeinsamen flüssigen Träger pharmazeutische Wirkstoffe einzubringen, die an unterschiedlichen Stellen des Verdauungstraktes zur Wirkung kommen sollen. Dies wird dadurch erreicht, daß zur Herstellung der verschiedenen X/O-Phasen Emulgatoren eingesetzt werden, die unter den Bedingungen des jeweiligen Wirkungsortes nicht beständig sind. Dadurch werden dann die in den Tropfen der X/O-Phasen enthaltenen Wirkstoffe freigesetzt.

30

Beispielsweise kann eine erste X/O-Phase hergestellt werden, bei der die mit Öl nicht mischbare Komponente eine Wasserlösung eines Wirkstoffs bildet, wobei als Emulgator ein im sauren Medium rasch hydrolysierender Emulgator verwendet wird. Weiterhin wird eine zweite X/O-Phase entsprechend der Sekundäremulsion Nr. 2 nach Beispiel 3 erhalten, wobei als Emulgator ein säurestabiler Emulgator wie ein Siliconcopolymer eingesetzt wird. Beide X/O-Phasen werden in Wasser als Trägerflüssigkeit dispergiert. Nach oraler Verabreichung wird der Emulgator der ersten X/O-Phase unter der Einwirkung der Magensäure hydrolysiert, so daß der in dieser X/O-Phase enthaltene Wirkstoff im Magen freigesetzt wird. Der Emulgator der zweiten X/O-Phase ist unter diesen Bedingungen beständig, so daß diese den Magen unverändert passiert. Ihr Wirkstoff wird viel mehr erst nachfolgend im Verdauungstrakt freigesetzt, nämlich dort, wo der Emulgator abgebaut oder aufgelöst wird. Die Auswahl der Emulgatoren kann dabei ohne weiteres auf die an den Wirkorten bestehenden Bedingungen eingestellt werden.

35

Die Ölphase und/oder die X-Komponente können Feststoffe wie Pigmente, Mikrosphären, Silicagel oder Wachs enthalten. Pigmente können als Lichtschutzfilter (zum Beispiel in der Kosmetik) dienen, Mikrosphären oder Silicagel können als Träger von Wirkstoffen eingesetzt werden, und Wachs wird als Grundstoff von zum Beispiel Polituren verwendet.

40

Selbstverständlich ist es bei der Herstellung von Emulsionen mit Wirkstoffen der vorgenannten Art ohne

45

50

55

60

65

65

weiteres möglich, diesen Emulsionen außer den Wirkstoffen selbst auch die sonstigen, nach dem Anwendungszweck jeweils erforderlichen Hilfs- und Zusatzstoffe hinzuzufügen.

Patentansprüche

5. 1. Stabile multiple Emulsion vom X/O/Y-Typ, bei der X eine mit Öl nicht mischbare Komponente ist und O eine Ölphase und Y eine wässrige Phase sind, enthaltend mindestens einen Emulgator, der aus der Gruppe von Emulgatoren mit einem HLB-Wert ≤ 6 ausgewählt ist und/oder ein W/O-Emulgator ist.
10. 2. Stabile multiple Emulsion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die wässrige Phase eine wässrige Flüssigkeit, ein wässriges Gel oder eine multiple W/O/W-Emulsion bildet.
3. Stabile multiple Emulsion nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Gel von einem ein flüssigkristallinen Netzwerk bildenden Emulgator gebildet ist.
15. 4. Stabile multiple Emulsion nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Emulgator ein Alkylglucosidester, Glycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Polyglycerinester, Propylenglycolester oder Zuckerester von langketten gesättigten Fettsäuren oder einem bei Raumtemperatur festen Gemisch von langketten gesättigten und ungesättigten Fettsäuren ist.
5. Stabile multiple Emulsion nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölphase aus der Gruppe Siliconöle, Paraffinöle, Triglyceride, Fettalkohole, Esteröle oder deren Mischung ausgewählt ist.
20. 6. Stabile multiple Emulsion nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölphase einen Feststoff enthält, der aus der Gruppe Pigmente, Mikrosphären, Silicagel, Wachs ausgewählt ist.
7. Stabile multiple Emulsion nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die X-Komponente ein mit Wasser mischbares Polyol ist.
25. 8. Stabile multiple Emulsion nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyol aus der Gruppe Propylenglycol, Butylenglycol, Polyalkylen glykol, Glycerin, Polyglycerin oder deren Mischung ausgewählt ist.
9. Stabile multiple Emulsion nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die X-Komponente einen Wirkstoff enthält, der aus der Gruppe pharmazeutischer, kosmetischer, waschmitteltechnischer, lebensmitteltechnologischer oder agrartechnologischer Wirkstoffe ausgewählt ist.
30. 10. Stabile multiple Emulsion nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die X-Komponente einen Feststoff enthält, der aus der Gruppe Pigmente, Mikrosphären, Silicagel, Wachs ausgewählt ist.
11. Stabile multiple Emulsion nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Emulgator aus der Gruppe Glycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Polyglycerinester, Fettalkohole, Propylenglycolester, Alkylglucosidester, Zuckerester, Lecithin, Siliconcopolymeren und deren Mischungen oder Derivaten ausgewählt ist.
35. 12. Stabile multiple Emulsion nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere X-Komponenten vorgesehen und jeweils in einer Ölphase dispergiert sind und daß die so gebildeten, unterschiedlichen X/O-Phasen bleibend voneinander getrennt nebeneinander in der X/O/Y-Emulsion enthalten sind.
13. Stabile multiple Emulsion nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die X/O-Phase aus Tropfen mit einem Durchmesser im Bereich von 1 bis 10 μm gebildet ist.
40. 14. Verfahren zur Herstellung einer stabilen multiplen Emulsion vom X/O/Y-Typ, bei der X eine mit Öl nicht mischbare Komponente ist und O eine Ölphase und Y eine wässrige Phase sind und die mindestens einen Emulgator enthält, dadurch gekennzeichnet, daß der Emulgator aus der Gruppe von Emulgatoren mit einem HLB-Wert ≤ 6 ausgewählt wird und/oder ein W/O-Emulgator ist, daß die in an sich bekannter Weise hergestellte X/O-Phase und die wässrige Phase getrennt auf eine Temperatur im Bereich von 20°C bis 90°C erwärmt werden, daß die erwärmte X/O-Phase und die erwärmte Wasserphase unter Rühren zusammengegeben werden und die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt wird.
45. 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die X/O-Phase und die wässrige Phase getrennt auf eine Temperatur im Bereich von 60°C bis 80°C erwärmt werden.
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die wässrige Phase aus einer wässrigen Flüssigkeit, einem wässrigen Gel und einer multiplen W/O/W-Emulsion ausgewählt wird.
50. 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß eine erste X/O/Y-Emulsion auf eine Temperatur im Bereich von 20°C bis 90°C erwärmt und unter Rühren mit einer zweiten, in gleicher Weise hergestellten X/O/Y-Emulsion vermischt und die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt wird.
55. 18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die erste X/O/Y-Emulsion auf eine Temperatur im Bereich von 50°C bis 60°C erwärmt wird.
19. Verwendung von mindestens einem Emulgator, der aus der Gruppe von Emulgatoren mit einem HLB-Wert ≤ 6 ausgewählt ist und/oder ein W/O-Emulgator ist, zur Herstellung einer stabilen multiplen Emulsion vom X/O/Y-Typ, bei der X eine mit Öl nicht mischbare Komponente ist und O eine Ölphase und Y eine wässrige Phase sind.
60. 20. Verwendung von mindestens einem Emulgator nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die wässrige Phase eine wässrige Flüssigkeit, ein wässriges Gel oder eine multiple W/O/W-Emulsion bildet.
21. Verwendung von mindestens einem Emulgator nach Anspruch 14 oder 15 zur Herstellung einer stabilen multiplen Emulsion, bei der die X/O-Phase einen pharmazeutischen, kosmetischen, waschmitteltechnologischen, lebensmitteltechnologischen oder agrartechnologischen Wirkstoff enthält.
65. 22. Verwendung von mindestens einem Emulgator nach einem der Ansprüche 19 bis 21 zur Herstellung

einer stabilen multiplen Emulsion, die mehrere, getrennt nebeneinander vorliegende X/O-Phasen enthält.
23. Verwendung von mindestens einem Emulgator nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mehreren, getrennt nebeneinander vorliegenden X/O-Phasen unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Abb. 1

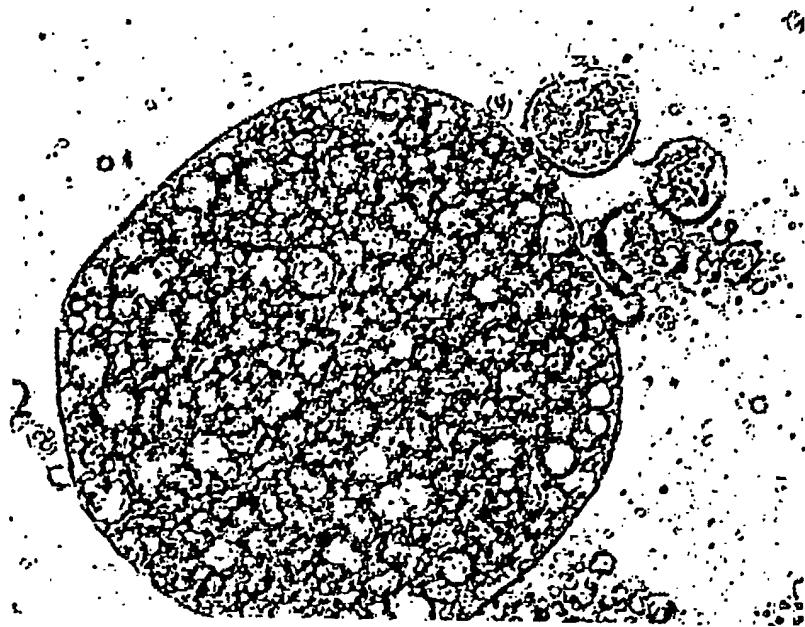
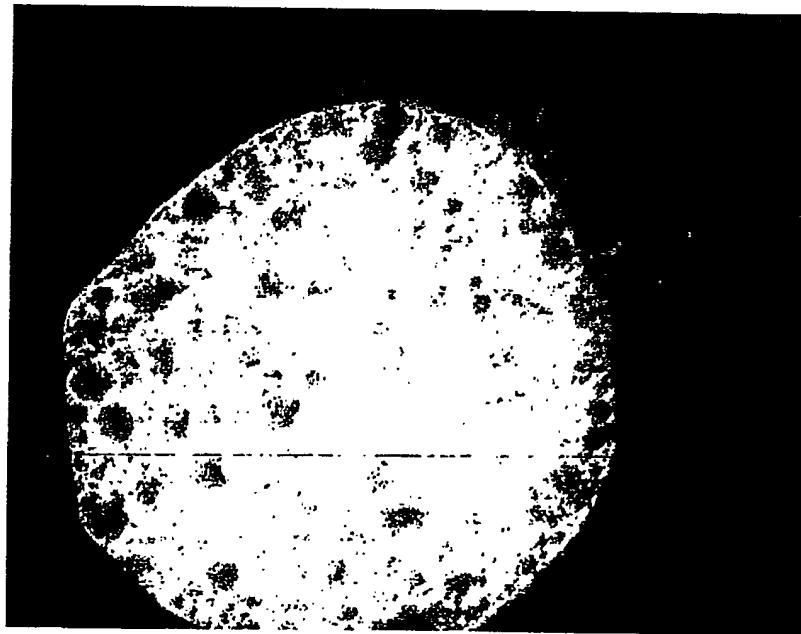


Abb. 2



Best Available Copy

508 023/158